

MULTIMODALITY NEUROIMAGING IN MIGRAINE AND BRAIN TUMORS

David Olayinka Kamson, M.D.

Ph.D. Thesis
(summary)

Department of Neurology, University of Pécs, Hungary

*PET Center, Children's Hospital of Michigan, Detroit, USA

Leader of Doctoral School and Program:

Prof. Sámuel Komoly M.D., D.Sc.

Mentor: Zoltán Pfund M.D., Ph.D.

Co-mentor: Csaba Juhász M.D., Ph.D.*

Pécs
2014

TABLE OF CONTENTS / TARTALOMJEGYZÉK

<u>MIGRÉN</u>	3
ETIOLÓGIA ÉS KÓRÉLETTAN	3
KOMORBIDITÁS ÉS HALÁLOZÁS	5
A TÉZISSEL KAPCSOLATOS MIGRÉNES TANULMÁNYAIM ÖSSZEFOGLALÁSA	6
<u>AGYTUMOROK</u>	7
AZ AGY NEOPLAZMÁI	7
AGYTUMOROK KONVENCIONÁLIS KÉPALKOTÁSA	8
AMT-PET HASZNÁLATA AZ AGY TUMORAIBAN.....	9
A TÉZISSEL KAPCSOLATOS AGYTUMOR TANULMÁNYAIM ÖSSZEFOGLALÁSA	10
<u>REFERENCES/REFERENCIÁK</u>	12
<u>BIBLIOGRAPHY/BIBLIOGRÁFIA</u>	21
<u>MIGRAINE</u>	24
ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY	24
COMORBIDITIES AND OUTCOMES	26
SUMMARY OF MIGRAINE RESEARCH SUPPORTING THE THESIS	27
<u>BRAIN TUMORS</u>	28
NEOPLASMS OF THE BRAIN	28
CONVENTIONAL IMAGING IN BRAIN TUMORS	29
AMT-PET – FROM SEROTONIN TO BRAIN TUMORS.....	30
SUMMARY OF BRAIN TUMOR RESEARCH SUPPORTING THE THESIS.....	31

MIGRÉN

A migrén egy primér fejfájástípus amit visszatérő féloldali lüktető karakterű fejfájások jellemeznek, melyeket hányinger, és/vagy hányás, foto- vagy fonofóbia, illetve a napi rutin tevékenységek hanyagolása kíséri (International Headache Society, 2013 and 2004). A betegek többségének a fő tünete a fejfájás, ezért őket az „aura nélküli migrénes” (régábbi nevén közönséges migrén, vagy hemicrania simplex) csoportba soroljuk. Ezzel szemben, a betegek nagyjából egyharmadában a fejfájást fokális neurológiai tünetek előzik meg, melyeket aurának nevezünk, s őket „aurás migrénesként” klasszifikáljuk (korábbi nevén klasszikus migrén, vagy komplikált migrén)(Ferrari, 1998; International Headache Society, 2013 and 2004). A migrénes fejfájások Észak-Amerika és Európa lakosságának nagyjából 12%-át érintik, s nőkben az élettartamincidenciájuk eléri a 43%-ot míg a férfiak 18%-át úgyszintén érinti a betegség életük valamely szakaszán (Stewart et al., 2008). A migrén jelentős mértékű munkakiesést illetve életminőség csökkenést okoz (Lipton et al., 2000; Terwindt et al., 2000), mely összességében évi 112 millió ágyhoz kötött napként manifesztálódik az Egyesült Államokban (Hu et al., 1999). Mivel a fejfájások a legtöbb migrénest élete legproduktívabb szakaszában súlytják, az általuk okozott indirekt gazdasági károk méretét nagyjából 15 millárd dollárra becsülik az Egyesült Államokban, és 27 milliárd euróra az Európai Unióban (Andlin-Sobocki et al., 2005; Hu et al., 1999). Ennek tükrében a betegséggel kapcsolatos apró javulások is hatalmas járulékos haszonnal kecsegtetnek, izgalmassá téve a migrénkutatást.

ETIOLÓGIA ÉS KÓRÉLETAN

A migrén pontos etiológiája nem teljesen ismer, habár az utóbbi évszázad tüzetes kutatómunkája egy sokoldalú kórélettani hátterű betegséget tárt fel, melynek kialakulásában nagy szerepet játszanak bizonyos genetikai faktorok (Cutrer & Smith, 2013; Edvinsson et al., 2012; Gasparini et al., 2013), intra- és extrakraniális neuropeptid és monoamin diszreguláció és szekunder steril gyulladás (Kaiser & Russo, 2013; Messlinger et al., 2011), valamint az agy keringésének és fájdalom szabályozó illetve feldolgozó pályáinak változásai(Borsook & Hargreaves, 2010; Colombo et al., 2012; Goadsby, 2005; Schwedt & Dodick, 2009; Tedeschi et al., 2012).

Az első és legfontosabb kérdés a migrénnel kapcsolatban, hogy „*vajon mi fáj valójában?*”. Ezt a kérdést Ray és Wolf tanulmányozta 1940-ben. Az ő publikációjuk szerint a fájdalom a szupratentoriális struktúrákból vetítődik ki az arcra (t.k. a fülek előtti területre), a trigeminális rendszer afferentációs tartományába esik. Míg a legtöbb extrakraniális képlet a fejen fájdalom-érzékeny (különösképpen az artériák), addig intrakraniálisan csupán a koponyaalap struktúrái kapcsolhatók egyértelműen össze fájdalommal (Ray & Wolff, 1940). Napjaink kutatási eredményei alapján az alaphelyzetben fájdalom-érzéketlen intrakraniális területek, mint például a dura illetve pia mater is fájdalmassá válhat perzisztens ezen képletek perzisztens stimulációját követően (Olesen et al., 2009). Ez a szenzitizálódás legalább részben megmagyarázhatja mi okozza a fej mozgása által kiváltott fájdalmat migrénesekben.

A következő felmerülő kérdés, hogy „*vajon mi történik egy migrénes roham közben?*”. Történelmi szempontból két domináns, egymástól relatíve független modell van elterjedve ami a migrénes roham alatti történéseket megmagyarázni hivatott. Az egyik a vaszkuláris, a másik pedig a neuronális teória (Gasparini et al., 2013; Tfelt-Hansen & Koehler, 2011). Ezek egyike sem alkalmas önmagában az összes migrénes tünet megmagyarázására, azonban a két teória közötti jelentős átfedések viszont a betegség ma aktuális *neurovaszkuláris* megközelítéshez vezettek (Edvinsson et al., 2012; Gasparini et al., 2013; Tfelt-Hansen & Koehler, 2011). A vaszkuláris elmélet szerint, a migrént intrakraniális vazokonstrikció majd az azt követő vazodilatáció okozza (Gasparini et al., 2013; Tfelt-Hansen & Koehler, 2011). Ezt az elképzelést támasztják alá klasszikussá vált kísérleti eredmények (Graham & Wolff, 1938), valamint nagy mennyiségű újkeletű agyi képalkotásból nyert adat mely migrénnel összeköthető agyi keringésváltozásokról árulkodik (Borsook & Hargreaves, 2010; Colombo et al., 2012; Goadsby, 2005; Schwedt & Dodick, 2009; Tedeschi et al., 2012). Ezzel szemben a neuronális elmélet szerint a migrént egy elsődleges központi idegrendszeri esemény indítja be, ami az erre fogékony egyénekben a neuronális hálózatok működészavarát váltja ki (Edvinsson et al., 2012; Gasparini et al., 2013). Ilyen esemény lehet például egy abnormális trigeminusz aktiváció, melynek következtében felszabaduló neuropeptidok szenzitizálhatják a normálisan non-nociceptív struktúrákat, neurogén gyulladást és vazodilatációt kiváltva, melynek egy lehetséges társtüneteként alakulhat ki fájdalom érzet (Kaiser & Russo, 2013; Messlinger et al., 2011; Olesen et al., 2009). Az agy működésének megváltozása megmagyarázhatja a fono- és fotofóbiát, továbbá összefüggésben lehet az aura tünetek kialakulásával is. Ennek a megközelítésnek alapján feltételezhető, hogy a migrénnel kapcsolatba hozható elváltozások nem korlátozódnak a fehérállományra.

A genetikai tényezők jelentősége a migrén mechanizmusában már régóta sejthető volt, tekintve a betegség magasabb incidenciáját elsőágú migrénes rokonok között (Lemos et al., 2009; Stewart et al., 1997). A migrénre való hajlam örökölhetőségét több ikertanulmány is megerősíti (Gervil et al., 1999; Larsson et al., 1995). Újabban bizonyos genetikai polimorfizmusok lettek a fejfájással kapcsolatba hozva, köztük olyanok melyek a szerotonin lassabb eltávolítását okozzák a szinaptikus résekből (Liu et al., 2011), különösképp európai származású populációkban (Schurks et al., 2010b). Efféle szerotonin anyagcsereváltozások fontosak lehetnek a migrénesek fehérállományában megfigyelt mikrovaszkuláris változások kialakulásában, figyelembe véve a szerotonin erős vazokonstriktív hatását, (Tfelt-Hansen & Koehler, 2011), s a szerotonerg idegvégződés szoros kapcsolatát az intracerebrális kisérekkel, különösképp a frontoparietális kéregben (Cohen et al., 1996; Cohen et al., 1995). Más géneket is kapcsolatba hoztak a migrénesekben megfigyelt mikrovaszkuláris sérülésekkel, mint például *metiléntetrahydrofolát reduktázt* (MTHFR) kódoló gént (Gasparini et al., 2013). Az MTHFR bizonyos mutációi emelkedett szérumszinttel hozhatóak összefüggésbe, melyek gyorsítván az ateroszklerózist kardiovaszkuláris rizikófaktoroként vannak számontartva (Hofmann et al., 2001; Veeranna et al., 2011). Ezek szintén összeköthetőek a migrénre – kiváltképp az aurás altípusra – való hajlammal (Kowa et al., 2000). Éppen ezért saját kutatásunkban figyelembe vettük a szérumszintjét a migrénes fehérállományi abnormalitások vizsgálatánál.

Végezetül, mitokondriális diszfunkció következtében kialakuló oxidatív foszforilációs zavarok szerepe is felmerült a migrén pathomechanizmusában (Gasparini et al., 2013; Sparaco et al., 2006). Erre utal, hogy korábban mágneses rezonanciás spektroszkópa (MRS) segítségével emelkedett laktát koncentrációt mutattak ki migrénesek agyában (Watanabe et al., 1996), illetve

ebbe az irányba mutat még a tény, hogy bizonyos mitokondriális betegségek mint például MELAS (mitokondriális encefalopátia laktát acidózissal és stroke-szerű epizódokkal) migrénes fejfájásokkal járnak együtt (Sparaco et al., 2006). Ennek a jelenség tanulmányozására, egyik tanulmányunkban magunk is megvizsgáltuk MRS használatával a Laktát (Lac) valamint Kreatinin/Foszfokreatinin (Cr) koncentrációinak változását migrénesek normálisnak, illetve abnormálisnak imponáló fehlérállományi területeiben.

KOMORBIDITÁS ÉS HALÁLOZÁS

A migrént hagyományosan a pszichoszomatikus szindrómák közé sorolják, s habár nagy mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre a betegség biológiai meghatározottságával kapcsolatban, fontos megemlíteni a depresszió (17-26%) és szorongás (~19%) magas incidenciáját a migrénesek között (Buse et al., 2010). A krónikus fájdalom mint gyakori társbetegség sem meglep a migrénnel kapcsolatban (Buse et al., 2010). Ennél váratlanabb felfedezés a migrén és cerebrovaszkuláris illetve kardiovaszkuláris rizikó közötti kapcsolat. Egy metaanalízis szerint, mely 25 gondosan kiválasztott tanulmány alapján készült (Schurks et al., 2009), a migrénesek összevont relatív rizikója (RR) az iszkémiás stroke-ra 1.73 volt (95% CI: 1.31-2.29), ami még magasabb volt ha a migrénes nő volt (RR 2.08), fiatalabb mint 45 év (2.65), dohányzott (9.03), vagy gyógyszeres fogamzásgátlón volt (7.02). Schürks és kollégáinak további analízise szorosabb kapcsolatot mutatott ki az aurás migrén fenotípus és a stroke között (RR 2.16, 95% CI: 1.53-3.03). A nők akiknek aurás migrénje van fogékonyabbak még miokardiális anginára illetve infarktusra (Kurth et al., 2006). Míg ezek a tanulmányok egyértelmű kapcsolatot fedtek fel az aurás migrén és cerebro-/kardiovaszkuláris rizikó között, addig ezeknek a betegségeknek a kapcsolata az aura nélküli migrénnel már kevésbé egyértelmű. Habár ezeknek az adatoknak az ismeretében feltételezhető lenne, hogy az aura státusz a fehlérállományi abnormitások gyakoriságát, esetleg súlyosságát is érinteni hivatott, erre semmiféle bizonyítékot nem találtunk egyik tanulmányunkban sem (Aradi et al., 2013; Kamson et al., 2012; Trauninger et al., 2011).

Egy érdekes megfigyelés a migrén-stroke komorbiditással kapcsolatban, hogy a migrénesekben megfigyelt fehlérállományi eltérésekre szubklinikai stroke-okként is lehet tekinteni. Az egyik felvetett mechanizmus a két betegség között repetitív paradox mikroembolizáció nyitott foramen ovalen keresztül (Carod-Artal et al., 2006; Lechat et al., 1988; Nozari et al., 2010), azonban ez a felvetést nem támogatják sem egy friss metaanalízis (Davis et al., 2013), sem saját migrénes populációs tanulmányunk eredményei (Trauninger et al., 2011).

Míg a tenziós fejfájások prevalenciája nem emelkedett szklerózis multiplexesek (SM) között, addig a migrén háromszor gyakoribb ezek között a betegek között mint az átlagnépességben (Kister et al., 2010; Truini et al., 2013). A klinikai relevanciája ennek a kapcsolatnak, hogy néha migrénes fejfájás az első tünete egy újonnan kialakuló SM-nek (D'Amico et al., 2004; Freedman & Gray, 1989; Lin et al., 2013). Továbbá, a migrénes fehlérállományi léziók utánozhatják az SM által okozottakat (Casini et al., 2013). Épp ezért, ezen esetekben a migrén okozta fehlérállományi léziók azonosítása elősegítheti az SM-ben szenvedő és SM mentes migrénesek megkülönböztetését.

A TÉZISSEL KAPCSOLATOS MIGRÉNES TANULMÁNYAIM ÖSSZEFOGLALÁSA

Elsőként, a labor és képalkotó paramétereit vizsgáltuk meg 186 gondosan kiválasztott betegnek akik 2007 és 2009 között migrénes fejfájás miatt keresték fel a Pécsi Neurológiai Klinikát (Trauninger et al., 2011). A zavaró tényezők kiküszöbölése végett, a tanulmányból kizártunk minden beteget aki valamiféle súlyos komorbiditással rendelkezett, mint pl. diabétesz, magasvérnyomás, vagy abnormális T_3/T_4 hormon szintje volt, vaszkulitisze, demielinizáló betegsége vagy valamilyen genetikai kórképben szenvedett (pl. CADASIL). Fehérállományi lézióként a T1 izointenz FLAIR hiperintenz voxeleket vettünk. A betegek 31%-ának volt fehérállományi léziója. A migrénes rohamgyakoriság és a betegség fennállásának ideje független prediktorai voltak a fehérállományi léziók jelenlétének. Hasonlóan, gyakoribban voltak ezek az eltérések hiperhomociszteinémiában és szubklinikus pajzsmirigy működészavarban (értsd abnormális TSH szint). Nem találtunk különbséget léziók tekintetében az aurás és aura nélküli migrénes csoportok között.

Következőként, a fehérállományi léziók eloszlását tanulmányoztuk migrénesekben és SM-esekben (Kamson et al., 2012). A migrénes léziók kisméretűek voltak és egyenletes eloszlást mutattak a lebenyek között, főként a szubkortikális U-rostokat és mély fehérállományt érintve az anterior keringési territóriumokon belül. Ezzel szemben az SM betegek léziói nagyobbak voltak. Habár minden bizonnyal morfológiai jegyeik és eloszlásuk alapján nem lehet egyértelműen megkülönböztetni a két betegség okozta léziókat, a fő különbség a két csoport között a kisebb lézió méret, szám, és összerhelés a migrénesek occipitális és temporális lebenyeiben.

Ezt követően a migrénesek ugyanezen csoportját fejlett kvalitatív MRI módszerekkel vizsgáltuk mint például diffúziós MRI (ADC), T1- és T2-relaxometria, MRS, és perfúziós MRI (cerebrális vértérfogat [CBV] és cerebrális vértáramlás [CBF]) s hasonlítottuk össze normal kontroll alanyokkal. A migrénesek hagyományos MRI-n normálisnak tűnő fehérállománya nem mutatott különbséget a kontrollokhoz képest. Ezzel szemben a léziók megnövekedett diffúziót és T2-relaxációs időt mutattak, amely a szabad víz frakciójának megnövekedésére utal, s valószínűsíthetően szöveti károsodás eredménye. Továbbá, az MRS csökkent N-acetyl-aszpartát (NAA) és kreatinin (Cr) frakciókat mutatott. Mivel a NAA egy neuronális marker, csökkenése axonvesztésére vagy demielinizációra utalhat, míg a Cr gliális és mitokondriális markerként ezen struktúrák diszfunkciójára utalhat.

Összefoglalásként, a fehérállományi léziók igen gyakoriak a migrénesek között, és összefüggést mutatnak fontos migrénes klinikai paraméterekkel, mint például a betegség fennállásának ideje, illetve a rohamgyakoriság. A migrénes léziók nagyon hasonlítanak az SM-ben megfigyelhetőkhöz, ám azoknál kisebbek, egyenletesebb a méretbeli és lebenybeli eloszlásuk, és ritkán jelennek meg a temporális vagy occipitális lebenyekben. A migrénesek normálisnak tűnő fehérállományi régiói metabolikusan és perfúziósan is normális eredményeket adtak, ezzel szemben a léziókban gliális/mitokondriális, illetve neuronális károsodás volt kimutatható. A jövő céljai között a léziók longitudinális, illetve a cortex analízise (pl. Kortikális vastagság) s azok fehérállományi léziókkal való kapcsolata szerepel.

AGYTUMOROK

Epidemiológiai szemszögből az agy tumorai a migrén ellentéteikén foghatók fel. Míg a migrén kolosszális prevalenciával, ám igencsak korlátozott mortalitással bír az átlagnépességben (Schurks et al., 2011), az agytumorsek relatíve ritkák, azonban nagyon magas mortalitással járnak (Dolecek et al., 2012). Ezt a különbséget jól tükrözik az ezen betegségek kezelésre költött összegek különbségei is (Olesen et al., 2012): 2010-ben a migrén 49,900,000 embert érintett Európában, összességében €18,463,000,000-os egészségügyi költségeket generálva, azonban ebből az egy betegre jutó éves költség csupán €370 volt. Ezzel szemben, az agytumorsek 200,000 Európait érintettek €5,174,000,000-os összköltséggel, viszont az egy főre jutó költségek €21,590-t tettek ki átlagosan. Az agytumorsekhoz köthető költségek legnagyobb részét a standard terápiát képező műtéti reszekció és az azt követő kemo- és sugárterápia (kemoradiáció) teszik ki (Stupp et al., 2005). Mivel az agyi képzőanyag fontos szerepet játszik az agytumorsek diagnosztikájában, kezelésének megtervezésében, illetve követésében, több lehetőség nyílik különböző modern, fejlett és drága képzőanyag technikák alkalmazására ezekben a betegekben. A neoplastikus betegségek neuroradiológiáját ez az igény teszi igazán izgalmas területté, ahol a kísérleti agyi képzőanyag beférkőzhet a klinikum világába.

AZ AGY NEOPLAZMÁI

Az agy neoplazmái olyan abnormális szöveti gócek melyek kontrollálatlan sejtprolifерáció következtében jönnek létre az agyszövetben, vagy annak közvetlen közelében. A primér agytumorsek kor-illesztett éves incidenciája nagyjából 21/100.000, melyek közül 7 az agyhártyák tumora (meningiómák), 6 pedig glia-eredetű neoplazma (glióma) (Dolecek et al., 2012; Ostrom et al., 2013). A gliómák többsége asztrocitákból származik, mint például a diffúz vagy az anaplasztikus asztrocitóma szubtípusok, továbbá a glioblasztómák melyek a gliómák több mint felét, az összes malignus primér agytumornak pedig a 80%-át teszik ki (Dolecek et al., 2012; Louis et al., 2007; Ostrom et al., 2013). A metasztatikus agytumorsek éves incidenciája közelítőleg 10/100.000 habár ez minden bizonnyal alulbecslése a valós (Barnholtz-Sloan et al., 2004; Walker et al., 1985). Függetlenül attól hogy a koponyaűrből származó primér, vagy oda metasztatizálként érkeznek, az agy daganatai egyazon speciális környezeten osztozkodnak mely nagyban megkülönbözteti őket az extrakraniális elhelyezkedésű tumoroktól. Egy egyszerű példája ennek a különleges jellegnek a non-neoplastikus gliális sejtek tevékenysége, mely elősegíti bizonyos tumorok agyi invázióját rejtve és segítve őket a növekedésben (Fitzgerald et al., 2008; Lörger & Felding-Habermann, 2010; Marchetti et al., 2000).

Habár a WHO grádusbeosztás jelenleg a goldstandard a primér agytumorsek terápiájának kiválasztásához és a túlélés megjósolására, növekvő számú molekuláris marker került felfedezésre melyek képesek tovább finomítani ezen tumorok diagnosztikáját és prognosztizálását. Az immunosuppresszív kynurenine útvonal egy ezen markerek közül, melynek aktiválódása az indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) enzimnek köszönhetően rövidebb túléléssel hozható kapcsolatba gliómákban feltételezhetően az antitumor immunválasz elkerülése révén. Ezt a mechanizmust hivatott az AMT-PET kiaknázni az agytumoros betegek

prognózisának megállapításánál (Alkonyi et al., 2012a; Kamson et al., 2014; Mitsuka et al., 2013; Munn & Mellor, 2007; Uyttenhove et al., 2003; Wainwright et al., 2012).

AGYTUMOROK KONVENCIONÁLIS KÉPALKOTÁSA

Az agytumorok képalkotásának jelenlegi sarokköveit a T1-súlyozású gadolinium kontraszt (T1-gad), illetve a T2/FLAIR szekvenciák képezik (Ahmed et al., 2014; Dhermain et al., 2010). A legtöbb magas-grádusú glióma, illetve metasztázis kontraszt halmozó gócként vizualizálódik a T1-gad képeken. A kontraszthalmozás olyan területeken alakul ki ahol a vér-agy-gát sérülése mutatható ki (Graif & Steiner, 1986; Whelan et al., 1987), továbbá ahol a mikrovaskuláris permeabilitás megnövekedett (Vaquero et al., 2002). A permeabilitás növekedés gyakori jelenség intenzív neovaszkularizációt mutató tumoroknál, s szoros összefüggésben áll a tumor grádussal (Assimakopoulou et al., 1997; Kracht et al., 2003). Sajnos a kontraszthalmozó terület mérete jócskán alulbecsüli az infiltratív tumor méreteit, ráadásul a malignus agytumorok egyharmada semmilyen kontraszthalmozást nem mutat (Scott et al., 2002). Habár a T2/FLAIR nagyon szenzitív markerei az agyödémának, és sokszor használják a nem-halmozó tumor térfogat helyettesítő markereként (Pope et al., 2011), alkalmatlan a tisztán vazogén és tumor-infiltrált ödéma megkülönböztetésére – ahogy ez demonstrálva is lett non-infiltratív meningeomákon – s emiatt túlbecsüli a tumorok össztérfogatát az agyban (Bitzer et al., 1997). Az imént említett tényezők következtében, a konvencionális MRI nem alkalmas a tumortérfogat pontos felmérésére, ami pedig kritikus feltétele az optimális tumorreszekció és besugárzási terület megtervezéséhez, melyek mindegyike jelentős faktora a túlélésnek (Chaichana et al., 2014; Liang et al., 1991). Továbbá, mind a recidív tumor, mind a kezelés által indukált változások (pl. nekrosis) megemelkedett T1-gad kontraszt halmozással és T2/FLAIR hyperintenzitással járnak, megnehezítve a kezelésre adott válasz és a prognózis felbecsülését konvencionális MRI használatával (Pope et al., 2011; Quant & Wen, 2011). Ezeket a nehézségeket tovább tetézi az antiangiogén tumor terápiák megjelenése, ami könnyedén maszkolja a recidív vagy reziduális tumor térfogatát a T1-gad és T2/FLAIR képeken (Pope et al., 2011). Végezetül, a konvencionális MRI nem alkalmas direkt információ nyerésére a tumorok metabolikus aktivitásával kapcsolatban, s így a nekrotikus illetve ödémás szövetek azonosításán túl nem ad lehetőséget a tumorok hisztológiai differenciálására.

Fejlett MRI vizsgálmódszerek, mint például az MR spektroszkópia (MRS), diffúzió- (DWI) és perfúzió-súlyozású (PWI) képalkotás segítségével a konvencionális MRI számos imént említett korlátán felül lehet kerekedni. Ezekkel a módszerekkel a kontraszthalmozó térfogaton túlra nyúló infiltratív és anaplasztikus tumor detektálhatóvá tehető (Dhermain et al., 2010). Az infiltráció szintje pedig további információt nyújthat a tumor grádusával kapcsolatban. Az MRS szintén alkalmas bizonyos tumor típusok elkülönítésére azok spektroszkópiás profilja alapján. Mindezek ellenére, a DWI kivételével melynek megvannak a maga limitációi ezen MR szekvenciák egyike sem biztosít volumetria információ, mely a pontos műtéti és radioonkológiai tervezéshez közvetlenül szükséges. Ezzel szemben az aminosav alapú PET, beleértve az AMT-PET-et, alkalmas volumetrikus információk nyerésére, s így képes kiegészíteni mind a konvencionális, mint a fejlett MRI nyújtotta adatokat az agytumorosok túlélések lehetséges javításával kecsegtetve (Juhász et al., 2014).

AMT-PET HASZNÁLATA AGYTUMOROKBAN

Az alfa-[¹¹C]-metil-L-tryptofán radiotrészter eredetileg a szerotonin szintézis *in vivo* kvantifikálására lett feltalálva (Chugani et al., 1998b; Diksic et al., 1990a; Diksic et al., 1990b; Muzik et al., 1997; Nagahiro et al., 1990). Az AMT vizsgálatok célkeresztjébe akkor kerültek lézionális betegségek miután emelkedett AMT felvételt fedeztek fel epileptikus léziókban, mint például epileptogén tuberekben szklerózis tuberóza betegekben (Chugani et al., 1998a; Fedi et al., 2003; Juhász et al., 2014). Ezt az emelkedett trészterfelvételt az AMT az indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) aktivitásának emelkedéséből vonatköztatják, mely a kinurenin útvonal meghatározó eleme (Chugani & Muzik, 2000; Yamazaki et al., 1985). Ezen útvonal végtermékei között szerepel a quinolonsav, melyet régóta összekötnék az epileptogenezis folyamatával (Lapin, 1978; Nakano et al., 1993). Az IDO enzim és a kinurenin útvonal aktivációja immunosuppresszióval hozható összefüggésbe, mely eredményeként bizonyos tumorok képessé válnak elkerülni az ellenük kialakuló immunválaszt (Munn & Mellor, 2007; Uyttenhove et al., 2003). A kezdeti agytumor tanulmányok jelentős AMT felvételt mutattak ki mind extrakraniális (tüdő és emlőrák) (Juhász et al., 2009; Juhász et al., 2012b), mind intrakraniális tumorokban (Alkonyi et al., 2012b; Juhász et al., 2006; Juhász et al., 2011) melyek expresszálják az IDO-t (Juhász et al., 2014). Az IDO expresszió és magas AMT felvételt mutató tumorok közti összefüggést előzetes hisztopathológiai vizsgálatok is alátámasztják (Batista et al., 2009; Juhász et al., 2012b; Zitron et al., 2013). Végezetül, az AMT-PET alkalmasnak bizonyult arra, hogy megkülönböztessük a radiációs nekrózist a recidív tumortól előzőleg kezelt glioblasztómákban (Alkonyi et al., 2012a), előrevetítve hogy triptofán metabolizmus változásainak vizsgálata AMT-PET-tel klinikailag releváns információk kinyerésére lehet alkalmas.

A TÉZISSEL KAPCSOLATOS AGYTUMOR TANULMÁNYAIM ÖSSZEFOGLALÁSA

Az AMT-PET-es kutatásokba gliómák volumetrikus analízisének a végrehajtásával kapcsolódtam be. Miközben a gliómák pontos térfogata nem mérhető fel konvencionális MRI-vel a tumorok infiltrációs hajlama miatt, a tumor határainak optimális megállapítása kritikus fontosságú a terápiás tervezéshez. A műtéti reszekció totalitása, illetve az ezt követő sugárterápia nagyon fontos meghatározói a túlélésnek ezekben a betegekben. A konvencionális T1-gadolínium szekvencia hajlamos alulbecsülni a tumortérfogatot, míg a T2/FLAIR definiált tumor térfogat nagy mennyiségű tumorinfiltráció mentes, ödémás szövetet is magába foglal. Ennek tükrében nagy szükség van egy modalitásra ami lehetővé teszi a tumor térfogat és infiltráció pontos felmérését. Ebből a célból AMT-PET, T1-gad, T2/FLAIR által meghatározott tumor volumeneket mértünk II-től IV-ig terjedő WHO grádusú gliómákban, s felmértük a konkordanciákat és diszkordanciákat a különböző modalitásokkal létrehozott tumortérfogatokban (Kamson et al., 2013b; Kamson et al., 2012c; Mittal et al., 2012). A abetegek egy részében a tumorsejtek jelenléte hisztológiailag ellenőrizve volt a konkordáns és diszkordáns területeken belül. Az AMT-definiálta térfogatok magasabbak voltak a T1-gad által meghatározott térfogatoknál, de kisebbek a T2/FLAIR térfogatainál. Az MR-hez képest diszkordáns AMT pozitív területek térfogata korrelált a hisztopathológián mért tumor proliferatív indexszel. Minden szövetminta tartalmazott tumorsejteket az AMT-pozitív területen belülről, de egy sem azokon kívülről. A tumorsejtek koncentrációja az AMT-T1-gad között átfedő területeken volt a legnagyobb. Ezek az eredmények támogatják a hipotézist, miszerint az AMTüPET képes a tumortérfogat pontos megállapítására, s ezen keresztül optimalizálhatja a tumor terápiát. Egy későbbi tanulmányban tovább teszteltük ezt a hipotézist, előzőleg sugárkezelt magas-grádusú gliómák recidíválási mintázatainak vizsgálatával (Christensen et al., 2013; Christensen et al., 2012). Azt találtuk, hogy habár az MRI és AMT-PET definiált radiációs mezők hasonló térfogattal bírnak, a kezdeti recidív térfogathoz az AMT-PET jobb fedést biztosított (52% vs 68%). A fedés még jobb volt az MRI és AMT térfogatok kombinálását követően (73%). Az így létrehozott kombinált térfogat teljes fedte volna a recidív térfogatot az esetek 71%-ában. Ezek az eredmények tovább támogatják az AMT-PET potenciális hasznosságát tumor körvanalazásában terápiás tervezéshez.

A következő tanulmányunkban metasztatikus agytumороkat vizsgáltunk AMT-PET-tel, s ezen tumorok glioblasztómáktól való elkülönítésére használható markerek azonosítását tűztük ki célul (Juhász et al., 2012a; Kamson et al., 2013c). Az elkülönítés klinikai relevanciája, hogy az egyedüli (értsd egy helyre lokalizálódó) agyi metasztázisok 15%-ában az agytumor azonosításakor ismeretlen a primér tumor forrása. Mivel ezek a tumorok hajlamosak utánózni a gliómákat, korrekt azonosításuk a rezektív műtét előtt módosíthatja a kezelés menetét, s ezáltal javíthat a kimenetelen ezekben az esetekben. A tanulmány másik célja az volt, hogy megvizsgáljuk vajon a metasztatikus agytumороk megőriznek-e tulajdonságokat melyek a primér tumoraikra jellemzők. Ezt a kérdést különösképp érdekessé teszi – ahogy a fenti szövegben is meg lett említve – hogy a metasztatikus agytumороk a gliasejtek támogatását élvezik az agyban, se ezáltal a primér agytumороkhoz hasonló tulajdonságokra tehetnek szert. Az AMT-PET-es kinetikus analízis azt mutatta, hogy az agyi metasztázisok és glioblasztómák egymástól megkülönböztethetők, s az MRI és AMT-PET kombinálásával a megkülönböztetés pontossága akár 93%-ot is elérhet. Az AMT-PET kinetikus paraméterek ugyancsak alkalmasak voltak, hogy

megkülönböztessék a tüdő és emlőrák áttéteket, szemben a konvencionális MRI-vel ami alkalmatlannak bizonyult erre a feladatra.

Az utolsó a tézishez kapcsolódó vizsgálatom céljaként az AMT-PET prognosztikus értékének vizsgálatát tűztük ki előzőleg kezelt magas-grádusú gliómákban. Előzőleg ki lett mutatva, hogy az AMT-PET alkalmas radiációs nekrosis és recidív tumor elkülönítésére, azonban ismeretlen volt, hogy ezen információ mennyi prognosztikus értékkel bír a túlélés tekintetében. Épp ezért III-IV-es grádusú asztrocitómák különböző AMT-PET paramétereit vizsgáltuk az egyéves, illetve hosszútávú túlélés függvényében (Juhász et al., 2013; Kamson et al., 2013a; Kamson et al., 2014). Több AMT paramétert alkalmasnak találtunk mind az egyéves, mind a hosszútávú túlélés megjósolására. Azok a betegek, akiknek a kezelt agyterületében alacsony AMT felvételt mértünk, több mint 20-szor nagyobb valószínűséggel éltek túl a PET-et követő egy évet, és hosszútávon 5-ször tovább éltek mint azok akiknél az AMT felvétel magas volt. Ezek a prognosztikus információk függetlenek voltak a betegek korától, illetve tumorának grádusától (III vs. IV). Az AMT paraméterek olyan esetekben is képesek voltak pontosabb prognosztikus információval szolgálni ahol a konvencionális MRI egyértelműen tumorprogressziót jelzett.

Összességében, az AMT-PET ígéretes kiegészítő eszköznek tűnik a preoperatív és preradiációs terápiás tervezéshez, valamint az agytumорок követéséhez. Az indirekt jelek ellenére, az AMT felvétel és az IDO enzim valamint kynurenin útvonal aktivitása közötti kapcsolat egyelőre nem világos. Ettől függetlenül az AMT-PET olyan képalkotó markernek imponál mely alkalmas lehet azon esetleges betegek azonosítására akiknek hasznára válhatnának a jelenleg fejlesztés alatt álló gyógyszerek melyek az IDO-t és/vagy kynurenine útvonalat célozzák.

REFERENCES

- Ahmed, R., Oborski, M. J., Hwang, M., Lieberman, F. S., & Mountz, J. M. (2014). Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. *Cancer Manag Res*, 6, 149-170. doi: 10.2147/CMAR.S54726
- Alkonyi, B., Barger, G. R., Mittal, S., Muzik, O., Chugani, D. C., Bahl, G., Robinette, N. L., Kupsky, W. J., Chakraborty, P. K., & Juhász, C. (2012a). Accurate differentiation of recurrent gliomas from radiation injury by kinetic analysis of alpha-11C-methyl-L-tryptophan PET. *J Nucl Med*, 53(7), 1058-1064. doi: 10.2967/jnumed.111.097881
- Alkonyi, B., Mittal, S., Zitron, I., Chugani, D. C., Kupsky, W. J., Muzik, O., Chugani, H. T., Sood, S., & Juhász, C. (2012b). Increased tryptophan transport in epileptogenic dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *J Neurooncol*, 107(2), 365-372. doi: 10.1007/s11060-011-0750-y
- Andlin-Sobocki, P., Jonsson, B., Wittchen, H. U., & Olesen, J. (2005). Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*, 12 Suppl 1, 1-27. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01202.x
- Aradi, M., Schwarcz, A., Perlaki, G., Orsi, G., Kovács, N., Trauninger, A., Kamson, D. O., Erdélyi - Bótor, S., Nagy, F., & Nagy, S. A. (2013). Quantitative MRI studies of chronic brain white matter hyperintensities in migraine patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(5), 752-763.
- Assimakopoulou, M., Sotiropoulou-Bonikou, G., Maraziotis, T., Papadakis, N., & Varakis, I. (1997). Microvessel density in brain tumors. *Anticancer Res*, 17(6D), 4747-4753.
- Barnholtz-Sloan, J. S., Sloan, A. E., Davis, F. G., Vigneau, F. D., Lai, P., & Sawaya, R. E. (2004). Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*, 22(14), 2865-2872. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149
- Batista, C. E., Juhász, C., Muzik, O., Kupsky, W. J., Barger, G., Chugani, H. T., Mittal, S., Sood, S., Chakraborty, P. K., & Chugani, D. C. (2009). Imaging correlates of differential expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human brain tumors. *Mol Imaging Biol*, 11(6), 460-466. doi: 10.1007/s11307-009-0225-0
- Berney, A., Nishikawa, M., Benkelfat, C., Debonnel, G., Gobbi, G., & Diksic, M. (2008). An index of 5-HT synthesis changes during early antidepressant treatment: alpha-[11C]methyl-L-tryptophan PET study. *Neurochem Int*, 52(4-5), 701-708. doi: 10.1016/j.neuint.2007.08.021
- Bitzer, M., Wockel, L., Morgalla, M., Keller, C., Friese, S., Heiss, E., Meyermann, R., Grote, E., & Voigt, K. (1997). Peritumoural brain oedema in intracranial meningiomas: influence of tumour size, location and histology. *Acta Neurochir (Wien)*, 139(12), 1136-1142.
- Borsook, D., & Hargreaves, R. (2010). Brain imaging in migraine research. *Headache*, 50(9), 1523-1527. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01761.x
- Buse, D. C., Manack, A., Serrano, D., Turkel, C., & Lipton, R. B. (2010). Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81(4), 428-432. doi: 10.1136/jnnp.2009.192492

- Carod-Artal, F. J., da Silveira Ribeiro, L., Braga, H., Kummer, W., Mesquita, H. M., & Vargas, A. P. (2006). Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study. *Cephalalgia*, 26(8), 934-939. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01156.x
- Casini, G., Yurashevich, M., Vanga, R., Dash, S., Dhib-Jalbut, S., Gerhardstein, B., Inglese, M., Toe, W., & Balashov, K. E. (2013). Are Periventricular Lesions Specific for Multiple Sclerosis? *Journal of Neurology & Neurophysiology*.
- Chaichana, K. L., Jusue-Torres, I., Navarro-Ramirez, R., Raza, S. M., Pascual-Gallego, M., Ibrahim, A., Hernandez-Hermann, M., Gomez, L., Ye, X., Weingart, J. D., Olivi, A., Blakeley, J., Gallia, G. L., Lim, M., Brem, H., & Quinones-Hinojosa, A. (2014). Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*, 16(1), 113-122. doi: 10.1093/neuonc/not137
- Chandana, S. R., Behen, M. E., Juhász, C., Muzik, O., Rothermel, R. D., Mangner, T. J., Chakraborty, P. K., Chugani, H. T., & Chugani, D. C. (2005). Significance of abnormalities in developmental trajectory and asymmetry of cortical serotonin synthesis in autism. *Int J Dev Neurosci*, 23(2-3), 171-182. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2004.08.002
- Christensen, M., Kamson, D. O., Snyder, M., Kim, H., Robinette, N. L., Mittal, S., & Juhász, C. (2013). Tryptophan PET-defined gross tumor volume offers better coverage of initial progression than standard MRI-based planning in glioblastoma patients. *Journal of Radiation Oncology*, 1-8. doi: 10.1007/s13566-013-0132-5
- Christensen, M. E., Kamson, D., Snyder, M., Hallock, A., Kim, H., Mittal, S., & Juhász, C. (2012). Tumor Volume for Glioblastoma as Defined by Tryptophan PET Offers Superior Coverage of Recurrence Site Than Standard MRI-based GTV. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 84(3), S271.
- Chugani, D. C., Chugani, H. T., Muzik, O., Shah, J. R., Shah, A. K., Canady, A., Mangner, T. J., & Chakraborty, P. K. (1998a). Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol*, 44(6), 858-866. doi: 10.1002/ana.410440603
- Chugani, D. C., & Muzik, O. (2000). Alpha[C-11]methyl-L-tryptophan PET maps brain serotonin synthesis and kynurenine pathway metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20(1), 2-9. doi: 10.1097/00004647-200001000-00002
- Chugani, D. C., Muzik, O., Behen, M., Rothermel, R., Janisse, J. J., Lee, J., & Chugani, H. T. (1999a). Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol*, 45(3), 287-295.
- Chugani, D. C., Muzik, O., Chakraborty, P., Mangner, T., & Chugani, H. T. (1998b). Human brain serotonin synthesis capacity measured in vivo with alpha-[C-11]methyl-L-tryptophan. *Synapse*, 28(1), 33-43. doi: 10.1002/(SICI)1098-2396(199801)28:1<33::AID-SYN5>3.0.CO;2-D
- Chugani, D. C., Muzik, O., Rothermel, R., Behen, M., Chakraborty, P., Mangner, T., da Silva, E. A., & Chugani, H. T. (1997). Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol*, 42(4), 666-669. doi: 10.1002/ana.410420420
- Chugani, D. C., Niimura, K., Chaturvedi, S., Muzik, O., Fakhouri, M., Lee, M. L., & Chugani, H. T. (1999b). Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology*, 53(7), 1473-1479.

- Cohen, Z., Bonvento, G., Lacombe, P., & Hamel, E. (1996). Serotonin in the regulation of brain microcirculation. *Prog Neurobiol*, 50(4), 335-362.
- Cohen, Z., Ehret, M., Maitre, M., & Hamel, E. (1995). Ultrastructural analysis of tryptophan hydroxylase immunoreactive nerve terminals in the rat cerebral cortex and hippocampus: their associations with local blood vessels. *Neuroscience*, 66(3), 555-569.
- Colombo, B., Dalla Costa, G., Dalla Libera, D., & Comi, G. (2012). From neuroimaging to clinical setting: what have we learned from migraine pain? *Neurol Sci*, 33 Suppl 1, S95-97. doi: 10.1007/s10072-012-1050-9
- Cutrer, F. M., & Smith, J. H. (2013). Human studies in the pathophysiology of migraine: genetics and functional neuroimaging. *Headache*, 53(2), 401-412. doi: 10.1111/head.12024
- D'Amico, D., La Mantia, L., Rigamonti, A., Usai, S., Mascoli, N., Milanese, C., & Bussone, G. (2004). Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia*, 24(11), 980-984. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00790.x
- Davis, D., Gregson, J., Willeit, P., Stephan, B., Al-Shahi Salman, R., & Brayne, C. (2013). Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology*, 40(1), 56-67. doi: 10.1159/000341924
- Dhermain, F. G., Hau, P., Lanfermann, H., Jacobs, A. H., & van den Bent, M. J. (2010). Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol*, 9(9), 906-920. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70181-2
- Diksic, M., Nagahiro, S., & Sourkes, T. L. (1990a). Biological model for the in vivo measurement of rate of serotonin synthesis in the brain. *J Neural Transm Suppl*, 29, 131-140.
- Diksic, M., Nagahiro, S., Sourkes, T. L., & Yamamoto, Y. L. (1990b). A new method to measure brain serotonin synthesis in vivo. I. Theory and basic data for a biological model. *J Cereb Blood Flow Metab*, 10(1), 1-12. doi: 10.1038/jcbfm.1990.2
- Dolecek, T. A., Propp, J. M., Stroup, N. E., & Kruchko, C. (2012). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*, 14 Suppl 5, v1-49. doi: 10.1093/neuonc/nos218
- Edvinsson, L., Villalon, C. M., & MaassenVanDenBrink, A. (2012). Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol Ther*, 136(3), 319-333. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.011
- Fedi, M., Reutens, D. C., Andermann, F., Okazawa, H., Boling, W., White, C., Dubeau, F., Nakai, A., Gross, D. W., Andermann, E., & Diksic, M. (2003). alpha-[11C]-Methyl-L-tryptophan PET identifies the epileptogenic tuber and correlates with interictal spike frequency. *Epilepsy Res*, 52(3), 203-213.
- Ferrari, M. D. (1998). Migraine. *Lancet*, 351(9108), 1043-1051. doi: 10.1016/S0140-6736(97)11370-8
- Fitzgerald, D. P., Palmieri, D., Hua, E., Hargrave, E., Herring, J. M., Qian, Y., Vega-Valle, E., Weil, R. J., Stark, A. M., Vortmeyer, A. O., & Steeg, P. S. (2008). Reactive glia are recruited by highly proliferative brain metastases of breast cancer and promote tumor cell colonization. *Clin Exp Metastasis*, 25(7), 799-810. doi: 10.1007/s10585-008-9193-z
- Freedman, M. S., & Gray, T. A. (1989). Vascular headache: a presenting symptom of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 16(1), 63-66.

- Frey, B. N., Skelin, I., Sakai, Y., Nishikawa, M., & Diksic, M. (2010). Gender differences in alpha-[(11)C]MTrp brain trapping, an index of serotonin synthesis, in medication-free individuals with major depressive disorder: a positron emission tomography study. *Psychiatry Res*, 183(2), 157-166. doi: 10.1016/j.psychres.2010.05.005
- Gasparini, C. F., Sutherland, H. G., & Griffiths, L. R. (2013). Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. *Curr Genomics*, 14(5), 300-315. doi: 10.2174/13892029113149990007
- Gervil, M., Ulrich, V., Kyvik, K. O., Olesen, J., & Russell, M. B. (1999). Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol*, 46(4), 606-611.
- Goadsby, P. J. (2005). Migraine pathophysiology. *Headache*, 45 Suppl 1, s14-24. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.4501003.x
- Graham, J. R., & Wolff, H. G. (1938). Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 39(4), 737-763.
- Graif, M., & Steiner, R. E. (1986). Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of tumours of the central nervous system: a clinical review. *Br J Radiol*, 59(705), 865-873.
- Headache Classification Committee of the International Headache, S. (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 33(9), 629-808. doi: 10.1177/0333102413485658
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache, S. (2004). The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*, 24 Suppl 1, 9-160.
- Hofmann, M. A., Lalla, E., Lu, Y., Gleason, M. R., Wolf, B. M., Tanji, N., Ferran, L. J., Jr., Kohl, B., Rao, V., Kiesel, W., Stern, D. M., & Schmidt, A. M. (2001). Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest*, 107(6), 675-683. doi: 10.1172/JCI10588
- Hu, X. H., Markson, L. E., Lipton, R. B., Stewart, W. F., & Berger, M. L. (1999). Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med*, 159(8), 813-818.
- Juhász, C., Buth, A., Kamson, D. O., Kupsky, W. J., Barger, G. R., & Mittal, S. (2012a). Quantitative analysis of tryptophan PET can help differentiate glioblastomas from lung and breast cancer metastases. *Neuro-Oncol*, 14(suppl 6), 122-123. doi:10.1093/neuonc/nos236
- Juhász, C., Chugani, D. C., Muzik, O., Wu, D., Sloan, A. E., Barger, G., Watson, C., Shah, A. K., Sood, S., Ergun, E. L., Mangner, T. J., Chakraborty, P. K., Kupsky, W. J., & Chugani, H. T. (2006). In vivo uptake and metabolism of alpha-[11C]methyl-L-tryptophan in human brain tumors. *J Cereb Blood Flow Metab*, 26(3), 345-357. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600199
- Juhász, C., Dwivedi, S., Kamson, D. O., Michelhaugh, S. K., & Mittal, S. (2014). Comparison of Amino Acid Positron Emission Tomographic Radiotracers for Molecular Imaging of Primary and Metastatic Brain Tumors. *Molecular Imaging*, 13(1), 1-16. doi: 10.2310/7290.2014.00015
- Juhász, C., Kamson, D. O., Robinette, N. L., Muzik, O., Chakraborty, P. K., Barger, G. R., & Mittal, S. (2013). Low tryptophan uptake in contrast-enhancing lesions predicts long-term survival in patients with a previously treated glioblastoma: A PET study. *J Neurol Sci*, 333, e614.

- Juhász, C., Muzik, O., Chugani, D. C., Chugani, H. T., Sood, S., Chakraborty, P. K., Barger, G. R., & Mittal, S. (2011). Differential kinetics of alpha-[(11)C]methyl-L-tryptophan on PET in low-grade brain tumors. *J Neurooncol*, 102(3), 409-415. doi: 10.1007/s11060-010-0327-1
- Juhász, C., Muzik, O., Lu, X., Jahania, M. S., Soubani, A. O., Khalaf, M., Peng, F., Mangner, T. J., Chakraborty, P. K., & Chugani, D. C. (2009). Quantification of tryptophan transport and metabolism in lung tumors using PET. *J Nucl Med*, 50(3), 356-363. doi: 10.2967/jnumed.108.058776
- Juhász, C., Nahleh, Z., Zitron, I., Chugani, D. C., Janabi, M. Z., Bandyopadhyay, S., Ali-Fehmi, R., Mangner, T. J., Chakraborty, P. K., Mittal, S., & Muzik, O. (2012b). Tryptophan metabolism in breast cancers: molecular imaging and immunohistochemistry studies. *Nucl Med Biol*, 39(7), 926-932. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2012.01.010
- Kaiser, E. A., & Russo, A. F. (2013). CGRP and migraine: could PACAP play a role too? *Neuropeptides*, 47(6), 451-461. doi: 10.1016/j.npep.2013.10.010
- Kamson, D. O., Barger, G. R., Robinette, N. L., Muzik, O., Chakraborty, P. K., Kupsky, W. J., Mittal, S., & Juhász, C. (2013a). Tryptophan PET has a strong prognostic value in post-treatment high-grade gliomas. *Neuro-Oncol*, 15(suppl 3), iii198. doi:10.1093/neuonc/not18
- Kamson, D. O., Illes, Z., Aradi, M., Orsi, G., Perlaki, G., Leel-Ossy, E., Erdelyi-Botor, S., Poto, L., Trauninger, A., & Pfund, Z. (2012). Volumetric comparisons of supratentorial white matter hyperintensities on FLAIR MRI in patients with migraine and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*, 19(5), 696-701. doi: 10.1016/j.jocn.2011.07.044
- Kamson, D. O., Juhász, C., Buth, A., Kupsky, W. J., Barger, G. R., Chakraborty, P. K., Muzik, O., & Mittal, S. (2013b). Tryptophan PET in pretreatment delineation of newly-diagnosed gliomas: MRI and histopathologic correlates. *J Neurooncol*, 112(1), 121-132. doi: 10.1007/s11060-013-1043-4
- Kamson, D. O., Juhász, C., Buth, A., Kupsky, W. J., Muzik, O., Robinette, N. L., Barger, G. R., & Mittal, S. (2012c). Improved delineation of infiltrating gliomas by positron emission tomography: A volumetric study. *Neuro-Oncol*, 14(suppl 6), 120-123. doi:10.1093/neuonc/nos236
- Kamson, D. O., Mittal, S., Buth, A., Muzik, O., Kupsky, W. J., Robinette, N. L., Barger, G. R., & Juhász, C. (2013c). Differentiation of glioblastomas from metastatic brain tumors by tryptophan uptake and kinetic analysis: a positron emission tomographic study with magnetic resonance imaging comparison. *Mol Imaging*, 12(5), 327-337.
- Kamson, D. O., Mittal, S., Robinette, N. L., Muzik, O., Kupsky, W. J., Barger, G. R., & Juhász, C. (2014). Increased tryptophan uptake on PET has strong independent prognostic value in patients with a previously treated high-grade glioma. *Neuro Oncol*. doi: 10.1093/neuonc/nou042
- Kister, I., Caminero, A. B., Monteith, T. S., Soliman, A., Bacon, T. E., Bacon, J. H., Kalina, J. T., Inglese, M., Herbert, J., & Lipton, R. B. (2010). Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain*, 11(5), 417-425. doi: 10.1007/s10194-010-0237-9
- Kowa, H., Yasui, K., Takeshima, T., Urakami, K., Sakai, F., & Nakashima, K. (2000). The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet*, 96(6), 762-764.

- Kracht, L. W., Friese, M., Herholz, K., Schroeder, R., Bauer, B., Jacobs, A., & Heiss, W. D. (2003). Methyl-[11C]-l-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30(6), 868-873. doi: 10.1007/s00259-003-1148-7
- Kurth, T., Gaziano, J. M., Cook, N. R., Logroscino, G., Diener, H. C., & Buring, J. E. (2006). Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA*, 296(3), 283-291. doi: 10.1001/jama.296.3.283
- Lapin, I. P. (1978). Convulsions and tremor in immature rats after intraperitoneal injection of kynurenine and its metabolites. *Pharmacol Res Commun*, 10(1), 81-84.
- Larsson, B., Bille, B., & Pedersen, N. L. (1995). Genetic influence in headaches: a Swedish twin study. *Headache*, 35(9), 513-519.
- Lechat, P., Mas, J. L., Lascault, G., Loron, P., Theard, M., Klimczac, M., Drobinski, G., Thomas, D., & Grosgeat, Y. (1988). Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*, 318(18), 1148-1152. doi: 10.1056/NEJM198805053181802
- Lemos, C., Castro, M. J., Barros, J., Sequeiros, J., Pereira-Monteiro, J., Mendonca, D., & Sousa, A. (2009). Familial clustering of migraine: further evidence from a Portuguese study. *Headache*, 49(3), 404-411. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01177.x
- Liang, B. C., Thornton, A. F., Jr., Sandler, H. M., & Greenberg, H. S. (1991). Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg*, 75(4), 559-563. doi: 10.3171/jns.1991.75.4.0559
- Lin, G. Y., Wang, C. W., Chiang, T. T., Peng, G. S., & Yang, F. C. (2013). Multiple sclerosis presenting initially with a worsening of migraine symptoms. *J Headache Pain*, 14, 70. doi: 10.1186/1129-2377-14-70
- Lipton, R. B., Hamelsky, S. W., Kolodner, K. B., Steiner, T. J., & Stewart, W. F. (2000). Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology*, 55(5), 629-635.
- Liu, H., Liu, M., Wang, Y., Wang, X. M., Qiu, Y., Long, J. F., & Zhang, S. P. (2011). Association of 5-HTT gene polymorphisms with migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*, 305(1-2), 57-66. doi: 10.1016/j.jns.2011.03.016
- Lorger, M., & Felding-Habermann, B. (2010). Capturing changes in the brain microenvironment during initial steps of breast cancer brain metastasis. *Am J Pathol*, 176(6), 2958-2971. doi: 10.2353/ajpath.2010.090838
- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., Scheithauer, B. W., & Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114(2), 97-109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
- Marchetti, D., Li, J., & Shen, R. (2000). Astrocytes contribute to the brain-metastatic specificity of melanoma cells by producing heparanase. *Cancer Res*, 60(17), 4767-4770.
- Messlinger, K., Fischer, M. J., & Lennerz, J. K. (2011). Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med*, 60(3), 82-89.
- Mitsuka, K., Kawataki, T., Satoh, E., Asahara, T., Horikoshi, T., & Kinouchi, H. (2013). Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and correlation with pathological malignancy in gliomas. *Neurosurgery*, 72(6), 1031-1038; discussion 1038-1039. doi: 10.1227/NEU.0b013e31828cf945

- Mittal, S., Buth, A., Kupsky, W. J., Kamson, D. O., Barger, G. R., & Juhász, C. (2012). Imaging tumor cell density in malignant gliomas: a stereotactic image-histologic analysis using tryptophan PET. *Neuro-Oncol*, 14(suppl 6), 122-123. doi:10.1093/neuonc/nos236
- Munn, D. H., & Mellor, A. L. (2007). Indoleamine 2,3-dioxygenase and tumor-induced tolerance. *J Clin Invest*, 117(5), 1147-1154. doi: 10.1172/JCI31178
- Muzik, O., Chugani, D. C., Chakraborty, P., Mangner, T., & Chugani, H. T. (1997). Analysis of [C-11]alpha-methyl-tryptophan kinetics for the estimation of serotonin synthesis rate in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab*, 17(6), 659-669. doi: 10.1097/00004647-199706000-00007
- Nagahiro, S., Takada, A., Diksic, M., Sourkes, T. L., Missala, K., & Yamamoto, Y. L. (1990). A new method to measure brain serotonin synthesis in vivo. II. A practical autoradiographic method tested in normal and lithium-treated rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 10(1), 13-21. doi: 10.1038/jcbfm.1990.2
- Nakano, K., Takahashi, S., Mizobuchi, M., Kuroda, T., Masuda, K., & Kitoh, J. (1993). High levels of quinolinic acid in brain of epilepsy-prone E1 mice. *Brain Res*, 619(1-2), 195-198.
- Nishikawa, M., Diksic, M., Sakai, Y., Kumano, H., Charney, D., Palacios-Boix, J., Negrete, J., & Gill, K. (2009). Alterations in brain serotonin synthesis in male alcoholics measured using positron emission tomography. *Alcohol Clin Exp Res*, 33(2), 233-239. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00820.x
- Nishizawa, S., Leyton, M., Okazawa, H., Benkelfat, C., Mzengeza, S., & Diksic, M. (1998). Validation of a less-invasive method for measurement of serotonin synthesis rate with alpha-[11C]methyl-tryptophan. *J Cereb Blood Flow Metab*, 18(10), 1121-1129. doi: 10.1097/00004647-199810000-00009
- Nozari, A., Dilekoz, E., Sukhotinsky, I., Stein, T., Eikermann-Haerter, K., Liu, C., Wang, Y., Frosch, M. P., Waeber, C., Ayata, C., & Moskowitz, M. A. (2010). Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol*, 67(2), 221-229. doi: 10.1002/ana.21871
- Okazawa, H., Leyton, M., Benkelfat, C., Mzengeza, S., & Diksic, M. (2000). Statistical mapping analysis of serotonin synthesis images generated in healthy volunteers using positron-emission tomography and alpha-[11C]methyl-L-tryptophan. *J Psychiatry Neurosci*, 25(4), 359-370.
- Olesen, J., Burstein, R., Ashina, M., & Tfelt-Hansen, P. (2009). Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol*, 8(7), 679-690. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70090-0
- Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H. U., Jonsson, B., group, C. s., & European Brain, C. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*, 19(1), 155-162. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x
- Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Farah, P., Ondracek, A., Chen, Y., Wolinsky, Y., Stroup, N. E., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2013). CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol*, 15 Suppl 2, 1-56. doi: 10.1093/neuonc/not151
- Pfund, Z., Szapary, L., Jaszberenyi, O., Nagy, F., & Czopf, J. (1999). Headache in intracranial tumors. *Cephalalgia*, 19(9), 787-790; discussion 765.

- Pope, W. B., Young, J. R., & Ellingson, B. M. (2011). Advances in MRI assessment of gliomas and response to anti-VEGF therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 11(3), 336-344. doi: 10.1007/s11910-011-0179-x
- Quant, E. C., & Wen, P. Y. (2011). Response assessment in neuro-oncology. *Curr Oncol Rep*, 13(1), 50-56. doi: 10.1007/s11912-010-0143-y
- Ray, B. S., & Wolff, H. G. (1940). Experimental studies on headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Archives of Surgery*, 41(4), 813-856.
- Sakai, Y., Dobson, C., Diksic, M., Aube, M., & Hamel, E. (2008). Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis. *Neurology*, 70(6), 431-439. doi: 10.1212/01.wnl.0000299095.65331.6f
- Sakai, Y., Nishikawa, M., Diksic, M., & Aube, M. (2014). alpha-[11C] methyl-L tryptophan-PET as a surrogate for interictal cerebral serotonin synthesis in migraine without aura. *Cephalalgia*, 34(3), 165-173. doi: 10.1177/0333102413506126
- Schurks, M., Rist, P. M., Bigal, M. E., Buring, J. E., Lipton, R. B., & Kurth, T. (2009). Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 339, b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914
- Schurks, M., Rist, P. M., & Kurth, T. (2010b). STin2 VNTR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: pooled and meta-analyses. *J Headache Pain*, 11(4), 317-326. doi: 10.1007/s10194-010-0230-3
- Schurks, M., Rist, P. M., Shapiro, R. E., & Kurth, T. (2011). Migraine and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 31(12), 1301-1314. doi: 10.1177/0333102411415879
- Schwedt, T. J., & Dodick, D. W. (2009). Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol*, 8(6), 560-568. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70107-3
- Scott, J. N., Brasher, P. M., Sevic, R. J., Rewcastle, N. B., & Forsyth, P. A. (2002). How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*, 59(6), 947-949.
- Sparaco, M., Feleppa, M., Lipton, R. B., Rapoport, A. M., & Bigal, M. E. (2006). Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia*, 26(4), 361-372. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01059.x
- Stewart, W. F., Staffa, J., Lipton, R. B., & Ottman, R. (1997). Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol*, 41(2), 166-172. doi: 10.1002/ana.410410207
- Stewart, W. F., Wood, C., Reed, M. L., Roy, J., Lipton, R. B., & Group, A. A. (2008). Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*, 28(11), 1170-1178. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01666.x
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R. O., European Organisation for, R., Treatment of Cancer Brain, T., Radiotherapy, G., & National Cancer Institute of Canada Clinical Trials, G. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 352(10), 987-996. doi: 10.1056/NEJMoa043330
- Tedeschi, G., Russo, A., & Tessitore, A. (2012). Functional neuroimaging in migraine: usefulness for the clinical neurologist. *Neurol Sci*, 33 Suppl 1, S91-94. doi: 10.1007/s10072-012-1049-2

- Terwindt, G. M., Ferrari, M. D., Tijhuis, M., Groenen, S. M., Picavet, H. S., & Launer, L. J. (2000). The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology*, 55(5), 624-629.
- Tfelt-Hansen, P. C., & Koehler, P. J. (2011). One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache*, 51(5), 752-778. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01892.x
- Trauninger, A., Leél-Össy, E., Kamson, D. O., Póto, L., Aradi, M., Kövér, F., Imre, M., Komáromy, H., Erdélyi-Botor, S., & Patzkó, A. (2011). Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients. *The journal of headache and pain*, 12(1), 97-103.
- Truini, A., Barbanti, P., Pozzilli, C., & Cruccu, G. (2013). A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*, 260(2), 351-367. doi: 10.1007/s00415-012-6579-2
- Uyttenhove, C., Pilotte, L., Theate, I., Stroobant, V., Colau, D., Parmentier, N., Boon, T., & Van den Eynde, B. J. (2003). Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med*, 9(10), 1269-1274. doi: 10.1038/nm934
- Vaquero, J., Zurita, M., Morales, C., & Coca, S. (2002). Prognostic significance of tumor-enhancement and angiogenesis in oligodendroglioma. *Acta Neurol Scand*, 106(1), 19-23.
- Veeranna, V., Zalawadiya, S. K., Niraj, A., Pradhan, J., Ference, B., Burack, R. C., Jacob, S., & Afonso, L. (2011). Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 58(10), 1025-1033. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.028
- Wainwright, D. A., Balyasnikova, I. V., Chang, A. L., Ahmed, A. U., Moon, K. S., Auffinger, B., Tobias, A. L., Han, Y., & Lesniak, M. S. (2012). IDO expression in brain tumors increases the recruitment of regulatory T cells and negatively impacts survival. *Clin Cancer Res*, 18(22), 6110-6121. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2130
- Walker, A. E., Robins, M., & Weinfeld, F. D. (1985). Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*, 35(2), 219-226.
- Watanabe, H., Kuwabara, T., Ohkubo, M., Tsuji, S., & Yuasa, T. (1996). Elevation of cerebral lactate detected by localized 1H-magnetic resonance spectroscopy in migraine during the interictal period. *Neurology*, 47(4), 1093-1095.
- Whelan, H. T., Clanton, J. A., Moore, P. M., Tolner, D. J., Kessler, R. M., & Whetsell, W. O., Jr. (1987). Magnetic resonance brain tumor imaging in canine glioma. *Neurology*, 37(7), 1235-1239.
- Yamazaki, F., Kuroiwa, T., Takikawa, O., & Kido, R. (1985). Human indolylamine 2,3-dioxygenase. Its tissue distribution, and characterization of the placental enzyme. *Biochem J*, 230(3), 635-638.
- Zitron, I. M., Kamson, D. O., Kioussis, S., Juhász, C., & Mittal, S. (2013). In vivo metabolism of tryptophan in meningiomas is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase 1. *Cancer Biol Ther*, 14(4), 333-339. doi: 10.4161/cbt.23624

BIBLIOGRAPHY

FULL PAPERS

(Impact Factor: cumulative: 29.85; first authored 15.38)

Increased tryptophan uptake on PET has strong independent prognostic value in patients with a previously treated high-grade glioma.

David Olayinka Kamson, Sandeep Mittal, Natasha L Robinette, Otto Muzik, William J Kupsky, Geoffrey R Barger, Csaba Juhász

Neuro-Oncology 03/2014.

· 6.18 Impact Factor

Differentiation of glioblastomas from metastatic brain tumors by tryptophan uptake and kinetic analysis: a positron emission tomographic study with magnetic resonance imaging comparison.

David Olayinka Kamson, Sandeep Mittal, Amy Buth, Otto Muzik, William J Kupsky, Natasha L Robinette, Geoffrey R Barger, Csaba Juhász

Molecular Imaging 08/2013; 12(5):327-37.

· 3.41 Impact Factor

Tryptophan PET in pretreatment delineation of newly-diagnosed gliomas: MRI and histopathologic correlates.

David Olayinka Kamson, Csaba Juhász, Amy Buth, William J Kupsky, Geoffrey R Barger, Pulak K Chakraborty, Otto Muzik, Sandeep Mittal

Journal of Neuro-Oncology 03/2013; 112 (1), 121-132.

· 3.12 Impact Factor

Patterns of structural reorganization of the corticospinal tract in children with Sturge-Weber syndrome

David Olayinka Kamson, Csaba Juhász, Joseph Shin, Michael E. Behen, William C. Guy, Harry T. Chugani, Jeong-Won Jeong

Pediatric Neurology 12/2013.

· 1.42 Impact Factor

Volumetric comparisons of supratentorial white matter hyperintensities on FLAIR MRI in patients with migraine and multiple sclerosis.

David Olayinka Kamson, Zsolt Illés, Mihály Aradi, Gergely Orsi, Gábor Perlaki, Eszter Leél-Össy, Szilvia Erdélyi-Botor, László Pótó, Anita Trauninger, Zoltán Pfund

Journal of Clinical Neuroscience 03/2012; 19(5):696-701.

· 1.25 Impact Factor

Comparison of Amino Acid Positron Emission Tomographic Radiotracers for Molecular Imaging of Primary and Metastatic Brain Tumors

Csaba Juhász, Shalini Dwivedi, David O. Kamson, Sandeep Mittal. Publication date

Molecular Imaging accepted 4/2014; In press.

· 3.41 Impact Factor

Tryptophan PET-defined gross tumor volume offers better coverage of initial progression than standard MRI-based planning in glioblastoma patients

Michael Christensen, David Olayinka Kamson, Michael Snyder, Harold Kim, Natasha L Robinette, Sandeep Mittal, Csaba Juhász

Journal of Radiation Oncology 05/2013; 1(1):1-8.

· Impact Factor not yet available

Quantitative MRI Studies of Chronic Brain White Matter Hyperintensities in Migraine Patients.

Mihály Aradi, Attila Schwarcz, Gábor Perlaki, Gergely Orsi, Norbert Kovács, Anita Trauninger, David Olayinka Kamson, Szilvia Erdélyi-Bótor, Ferenc Nagy, Szilvia Anett Nagy, Tamás Dóczi, Sámuel Komoly, Zoltán Pfund

Headache The Journal of Head and Face Pain 12/2012; 53(5):752-763.

· 2.94 Impact Factor

Bi-exponential diffusion signal decay in normal appearing white matter of multiple sclerosis.

Szilvia A Nagy, Mihály Aradi, Gergely Orsi, Gábor Perlaki, David Olayinka Kamson, Andrea Mike, Hedvig Komaromy, Attila Schwarcz, Arpad Kovacs, Jozsef Janszky, Zoltan Pfund, Zsolt Illes, Peter Bogner

Magnetic Resonance Imaging 08/2012; 31(2):286-295.

· 2.06 Impact Factor

Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients.

Anita Trauninger, Eszter Leél-Ossy, David Olayinka Kamson, László Pótó, Mihály Aradi, Ferenc Kövér, Marianna Imre, Hedvig Komáromy, Szilvia Erdélyi-Botor, Agnes Patzkó, Zoltán Pfund

The Journal of Headache and Pain 02/2011; 12(1):97-103.

· 2.78 Impact Factor

In vivo metabolism of tryptophan in meningiomas is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase 1.

Ian M Zitron, David Kamson, Sam Kioussis, Csaba Juhász, Sandeep Mittal

Cancer biology & therapy 01/2013; 14(4) 333-339.

· 3.29 Impact Factor

CITABLE CONFERENCE ABSTRACTS

Imaging tumor cell density in malignant gliomas: a stereotactic image-histologic analysis using tryptophan PET

Sandeep Mittal, Amy Buth, William J Kupsky, David O Kamson, Geoffrey R Barger, Csaba Juhász

Neuro-Oncology 01/2012; 14:122-123.

Quantitative analysis of tryptophan PET can help differentiate glioblastomas from lung and breast cancer metastases

Csaba Juhász, Amy Buth, David O Kamson, William J Kupsky, Geoffrey R Barger, Sandeep Mittal

Neuro-Oncology 01/2012; 14:122.

Improved delineation of infiltrating gliomas by positron emission tomography: a volumetric study

David O Kamson, Csaba Juhász, Amy Buth, William J Kupsky, Otto Muzik, Natasha L Robinette, Geoffrey R Barger, Sandeep Mittal

Neuro-Oncology 01/2012; 14:121.

Tryptophan PET has a strong prognostic value in post-treatment high-grade gliomas

David O Kamson, Geoffrey R Barger, Natasha L Robinette, Otto Muzik, Pulak K Chakraborty, William J Kupsky, Sandeep Mittal, Csaba Juhász

Neuro-Oncology 01/2013; 15:iii198

Tryptophan metabolism in the non-tumoral hemisphere: a PET study of 99 glioma patients

David O Kamson, Tiffany J Lee, Kaushik Varadarajan, Natasha L Robinette, Otto Muzik, Pulak K Chakraborty, Geoffrey R Barger, Sandeep Mittal, Csaba Juhász

Neuro-Oncology 01/2013; 15:iii198

Low tryptophan uptake in contrast-enhancing lesions predicts long-term survival in patients with a previously treated glioblastoma: A PET study

Csaba Juhász, David O Kamson, Natasha L Robinette, Otto Muzik, Pulak K Chakraborty, Geoffrey R Barger, Sandeep Mittal

Journal of the Neurological Sciences 10/2013; 333:e614.

Early Parietal Lobe PET Hypometabolism Predicts Non-Verbal Cognitive Changes in Children with Sturge-Weber Syndrome

William C Guy, David O Kamson, Michael E Behen, Harry T Chugani, Csaba Juhász

Annals Of Neurology 10/2013; 74:s177-178.

Tumor Volume for Glioblastoma as Defined by Tryptophan PET Offers Superior Coverage of Recurrence Site Than Standard MRI-based GTV

Michael E Christensen, David Kamson, Michael Snyder, Abhirami Hallock, Harold Kim, Sandeep Mittal, Csaba Juhász

International Journal of Radiation Oncology Biology* Physics* 11/2012; 84(3):s271.